

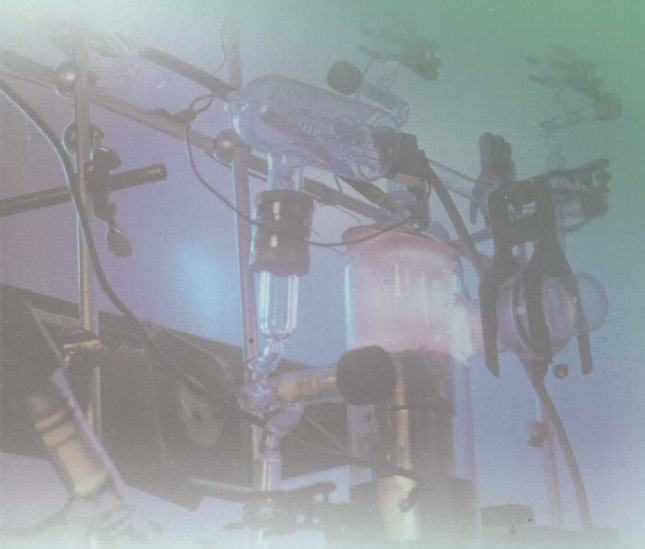
新世纪 全国高等中医药院校规划教材



制药工艺学

供药学类专业用

主编 王沛



中国中医药出版社



新世纪全国高等中医药院校规划教材

制药工艺学

(供药学类专业用)

主 编 王 沛 (长春中医药大学)
副主编 徐 晶 (辽宁中医药大学)
石富强 (长春工业大学)
陈毅平 (广西中医学院)
张红梅 (辽宁工程技术大学)
金向群 (吉林大学)
崔相学 (成都中医药大学)

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工艺学/王沛主编. —北京: 中国中医药出版社, 2009. 9

新世纪全国高等中医药院校规划教材

ISBN 978 - 7 - 80231 - 662 - 1

I. 制… II. 王… III. 制药工业 - 工艺学 - 中医学院 - 教材 IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 091724 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

北京鑫正大印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 850 × 1168 1/16 印张 26.5 字数 606 千字

2009 年 9 月第 1 版 2009 年 9 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978 - 7 - 80231 - 662 - 1

*

定价 35.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/



全国高等中医药教材建设

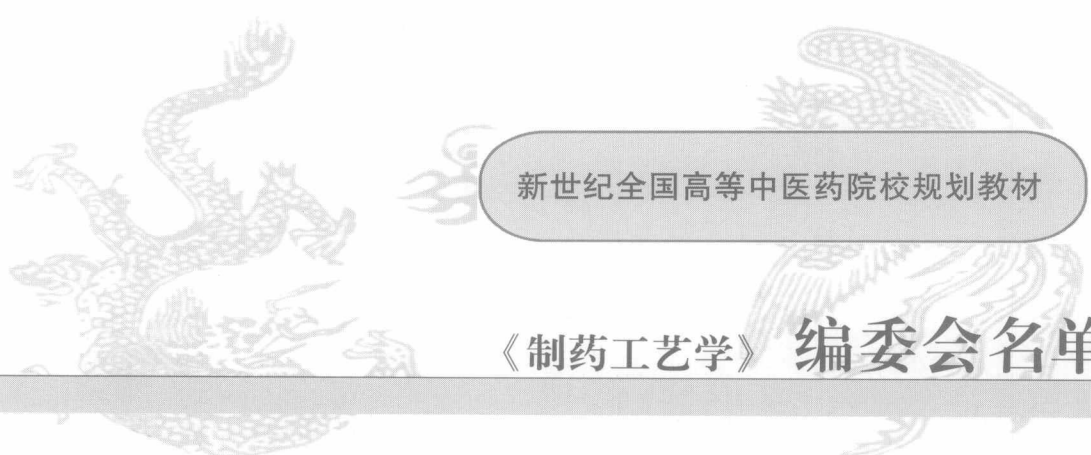
专家指导委员会

- 名誉主任委员** 李振吉 (世界中医药学会联合会副主席兼秘书长)
邓铁涛 (广州中医药大学 教授)
- 主任委员** 于文明 (国家中医药管理局副局长)
- 副主任委员** 王永炎 (中国中医科学院名誉院长 教授 中国工程院院士)
姜在昉 (国家中医药管理局人事教育司司长)
- 委员** (按姓氏笔画排列)
- 马 骥 (辽宁中医药大学校长 教授)
- 王 华 (湖北中医学院院长 教授)
- 王 键 (安徽中医学院院长 教授)
- 王乃平 (广西中医学院院长 教授)
- 王之虹 (长春中医药大学校长 教授)
- 王北婴 (国家中医药管理局中医师资格认证中心主任)
- 王绵之 (北京中医药大学 教授)
- 王新陆 (山东中医药大学校长 教授)
- 尤昭玲 (湖南中医药大学校长 教授)
- 石学敏 (天津中医药大学教授 中国工程院院士)
- 龙致贤 (北京中医药大学 教授)
- 尼玛次仁 (西藏藏医学院院长 教授)
- 匡海学 (黑龙江中医药大学校长 教授)
- 任继学 (长春中医药大学 教授)
- 刘红宁 (江西中医学院院长 教授)
- 刘振民 (北京中医药大学 教授)
- 刘延祯 (甘肃中医学院院长 教授)
- 齐 昉 (首都医科大学中医药学院院长 教授)
- 严世芸 (上海中医药大学 教授)
- 李庆生 (云南中医学院院长 教授)
- 李连达 (中国中医科学院研究员 中国工程院院士)
- 李佃贵 (河北医科大学副校长 教授)

肖培根 (中国医学科学院研究员 中国工程院院士)
吴咸中 (天津中西医结合医院主任医师 中国工程院院士)
吴勉华 (南京中医药大学校长 教授)
张伯礼 (天津中医药大学校长 教授 中国工程院院士)
陈可冀 (中国中医科学院研究员 中国科学院院士)
陈立典 (福建中医学院院长 教授)
范永升 (浙江中医药大学校长 教授)
范昕建 (成都中医药大学校长 教授)
周 然 (山西中医学院院长 教授)
周永学 (陕西中医学院院长 教授)
周仲瑛 (南京中医药大学 教授)
郑玉玲 (河南中医学院院长 教授)
胡之璧 (上海中医药大学教授 中国工程院院士)
洪 净 (国家中医药管理局人事教育司副司长)
贺兴东 (世界中医药学会联合会 副秘书长)
耿 直 (新疆医科大学副校长 教授)
徐志伟 (广州中医药大学校长 教授)
高思华 (北京中医药大学校长 教授)
曹洪欣 (中国中医科学院院长 教授)
梁光义 (贵阳中医学院院长 教授)
程莘农 (中国中医科学院研究员 中国工程院院士)
谢建群 (上海中医药大学常务副校长 教授)
路志正 (中国中医科学院 研究员)
颜德馨 (上海铁路医院 主任医师)

秘 书 长 王 键 (安徽中医学院院长 教授)
洪 净 (国家中医药管理局人事教育司副司长)

办公室主任 王国辰 (中国中医药出版社社长)
办公室副主任 林超岱 (中国中医药出版社副社长)



新世纪全国高等中医药院校规划教材

《制药工艺学》编委会名单

- 主 编 王 沛 (长春中医药大学)
- 副主编 徐 晶 (辽宁中医药大学)
- 石富强 (长春工业大学)
- 陈毅平 (广西中医学院)
- 张红梅 (辽宁工程技术大学)
- 金向群 (吉林大学)
- 崔相学 (成都中医药大学)
- 编 者 李念光 (南京中医药大学)
- 邹 龙 (湖南中医药大学)
- 张宝徽 (湖北中医学院)
- 刘 鹏 (中山大学)
- 郑洪伟 (长春中医药大学)
- 王宪龄 (河南中医学院)
- 李冰菲 (黑龙江中医药大学)
- 马 山 (山东中医药大学)
- 刘炳辰 (山西中医学院)
- 张万金 (广东药学院)
- 熊 阳 (浙江中医药大学)

前 言

“新世纪全国高等中医药院校规划教材”是依据国家教育部有关普通高等教育教材建设与改革的文件精神，在国家中医药管理局宏观指导下，由全国中医药高等教育学会、全国高等中医药教材建设研究会组织，全国高等中医药院校学科专家联合编写，中国中医药出版社出版的高等中医药院校本科规划教材。

自2001年以来，全国高等中医药教材建设研究会组织编写、出版了一批中药学类专业的中医药行业规划教材，这些教材在全国各高等中医药院校教学中广泛使用，产生了良好的影响。随着学科的发展，目前各院校的中药学院大部分都已改为药学院，所设专业大大增加，这些专业除部分课程与中药专业相同外，还有许多具有专业特色的课程，由于这些课程多采用自编教材或综合性院校编写的教材，所以一直没有统一的教学计划，在教学上难以体现高等中医药教育的特色。基于以上现状，全国高等中医药教材建设研究会在进行充分调研的基础上，应各高等中医药院校一线教师以及教学主管部门的呼吁，于2006年开始了编写全国中医药院校药学类专业规划教材的准备工作。

按照国家中医药管理局关于行业规划教材建设的精神，本套教材的编写组织工作采用了“政府指导，学会主办，院校联办，出版社协办”的运作机制。全国高等中医药教材建设研究会于2007年5月在北京召开了“全国高等中医药院校药学类专业教材建设研讨会”，会前共收到23所院校提供的药学类相关专业教学计划，全国高等中医药教材建设研究会秘书处对这些材料进行了分析汇总，并将专业和课程设置情况汇总表提交会议讨论。会上来自20所院校的专家对药学类专业的教学情况进行了交流，并对需编写教材的专业、课程名称进行了讨论。从研讨会专家讨论情况和分析汇总各院校调研情况来看，目前高等中医药院校所开设的药学类专业和专业方向已达12个以上，其中“制药工

程专业”、“中药学专业”、“药物制剂专业”、“药学专业”开设的院校达75%以上，其余专业和方向较为分散。上述四个专业除中药学专业已出版规划教材外，制药工程专业、药物制剂专业、药学专业尚无规划教材，故全国高等中医药教材建设研究会决定先期启动这三个专业规划教材的编写工作，并按照各院校申报的专业（除外中药学专业）课程设置情况，汇总后再次征求各院校药学院的意见，根据各院校的反馈意见，除外与中药学专业相同课程、合并上述三个专业的相同课程，初步提出22门课程的教材目录。全国高等中医药教材建设研究会于2007年9月发出“关于申报、推荐全国高等中医药院校药学类专业规划教材主编、副主编、编委的通知”，共有24所院校踊跃参加申报推荐工作。之后全国高等中医药教材建设研究会又组织有关专家对申报情况进行全面分析，最终确定首先编写13门全国高等中医药院校药学类专业规划教材，具体书目为《分子生物学》《工业药剂学》《生物药剂学与药物动力学》《生药学》《天然药物化学》《物理药剂学》《药剂学》《药物分析学》《药物合成》《药学文献检索》《药学专业英语》《制药工艺学》《中成药学》。

本套教材在组织编写过程中，严格贯彻国家中医药管理局提出的“精品战略”精神，从教材规划到教材编写、专家论证、编辑加工、出版，都有计划、有步骤地实施，层层把关，步步强化，使“精品意识”、“质量意识”贯彻全过程。每种教材均经历了编写会、审稿会、定稿会的反复论证，不断完善，重在提高内在质量。注意体现素质教育和创新能力、实践能力的培养，为学生知识、能力、素质协调发展创造条件；同时在编写过程中始终强调突出中医药人才的培养目标，在教材中尽量体现中医药特色。

本套教材从开始论证到最后编写工作的完成，始终得到了全国各高等中医药院校各级领导和教学管理部门的高度重视，各校在人力、物力和财力上均给予了大力支持。广大从事药学类专业教学的一线教师在这套教材的编写工作中倾注了大量心血，充分体现了扎实的工作作风和严谨的治学态度。在此一并致以诚挚的谢意！

新世纪全国高等中医药院校规划教材的编写是一项全新的工作，所有参与工作的教师都充分发挥了智慧和能力，通过教材建设工作对教学水平进行总结和提高，并进行了积极的探索。但是，一项创新性的工作难免存在不足之处，希望各位教学人员在使用过程中及时发现问题并提出宝贵意见，以便我们重印

或再版时予以修改和提高，使教材质量不断提高，逐步完善，更好地适应新世纪中医药人才培养的需要。

全国中医药高等教育学会
全国高等中医药教材建设研究会
2009年7月

编写说明

制药工艺学是研究药物制备原理及生产过程的一门综合性科学。本教材是全国高等中医药院校药学类专业规划教材之一，主要供药学类专业学生使用，亦可作为制药企业新药研发及规模生产筛选制备工艺人员的参考用书。

随着制药现代化步伐的加快，对制药工艺的要求也日趋完善。《制药工艺学》课程设计的总体目标和指导思想也逐步地向着现代制药企业的制药工艺技术改造与提高质量管理要求相结合的方向发展，根据制药技术的特征和共性规律，本教材在生物制药、化学制药、天然药物制药等制药技术共性基础领域进行内容的整体设计与有机整合，充分反映该领域的核心知识单元，明确知识点，包括各类药物的工艺制备原理、工艺制备过程、质量控制等等。使学生既具有坚实的理论基础，又在典型产品的制造过程的学习中做到理论与实践的密切结合。同时该课程充分体现了各制药领域技术的发展趋势。目标是培养学生掌握药物制造的基本理论和知识及其相应的基本技能，并能够综合运用所学知识进行制药工艺的创新，改革老产品生产工艺及开展新药的研制与开发等方面的工作，了解制药工艺学的最新方法及研究进展。以适应现代制药企业对制药人才知识、能力和素质结构的要求。

本教材以临床典型药物和已开发成功的新药的制备工艺路线为主线展开了如下论述：药物的中试生产工艺路线的设计、制备，生产工艺规程和安全生产技术的内容及重要意义；药物的工艺路线的选择、工艺路线的反应条件研究和筛选、比较等基本理论和技能；制药工艺的优化（正交设计、均匀设计、混料设计、星点设计等）；中药制药工艺研究思路（提纯工艺、中间体获得工艺）；生物制药工艺与基本技术的研究；具体药物（诸如氨基酸类药物、多肽类药物、蛋白质类药物、酶类药物、核酸类药物、糖类药物、脂类药物）制备工艺的剖析；发酵工艺设计与控制；新制剂工艺研究等。使学生能够了解现代制药领域中的新技术、新方法及研发思路与理念，培养学生的制药工艺设计及新药研发能力。

本教材在编写过程中，得到了各编委所在高校院系领导的大力支持，在此表示感谢。

由于时间仓促，限于作者水平和编写能力，书中难免有错误和不妥之处，恳请同仁们提出宝贵意见，以便再版时修订提高。

编者
2009年8月

目 录

第一章 绪论	1
一、制药工艺路线研发思路	1
二、理想的制药工艺路线	2
三、制药工艺设计中的“三废”治理	4
第二章 药物制备工艺路线的设计和选择	7
第一节 药物制备工艺路线设计的逆合成分析方法	7
一、转化的类型	8
二、逆合成转化的一般顺序	11
第二节 药物制备工艺路线设计其他常用方法	18
一、分子对称法	18
二、类型反应法	20
三、模拟类推法	21
第三节 药物工艺路线的选择	28
一、药物制备工艺路线的考察	28
二、药物制备工艺路线的选择	32
第三章 药物工艺路线反应条件研究	36
第一节 反应物的浓度与配料比	36
一、简单反应	36
二、复杂反应	37
第二节 加料方式	42
一、反应物的加入顺序	42
二、加料时间	44
第三节 溶剂的选择和溶剂化效应	46
一、溶剂分类	46
二、溶剂对反应速度、反应方向和产品构型的影响	46
三、溶剂的选择	50
四、重结晶溶剂的选择	53
第四节 反应温度与压力	54
一、反应温度	54
二、反应压力	57
第五节 催化剂	58
一、固体催化剂的性质和组成	59

二、催化剂作用机理	59
三、催化剂的活性及其影响因素	60
四、酸碱催化剂	60
五、相转移催化	62
第六节 中间体和药品质量监控	65
一、反应时间与终点控制	65
二、原料、中间体质量控制	66
三、产物的后处理和质量监控	68
第四章 制药工艺的优化	69
第一节 试验设计基础	69
一、试验设计的三要素	69
二、试验设计的三原则	70
三、常用试验设计方法	71
第二节 正交设计	72
一、正交表	73
二、正交设计的步骤	74
三、进行正交试验需要注意的问题	76
四、正交设计分析举例	76
第三节 均匀设计	83
一、均匀设计表	83
二、均匀设计的思路	84
三、应用举例	84
第四节 混料设计	85
一、无附加约束的混料设计配方配料问题	85
二、具有附加约束的混料设计	88
第五节 星点设计-效应面优化法	90
一、效应面优化法的思路与实施步骤	90
二、星点设计	91
三、星点设计-效应面优化法应用举例	92
四、多指标数据处理	94
五、效应面优化方法与正交设计、均匀设计的优缺点比较	94
第五章 制药工艺的放大	95
第一节 实验室研究与工业化生产的区别	95
一、实验室研究阶段	95
二、中试放大阶段	96
三、工业化生产阶段	96
第二节 放大实验的基本概念与方法	97

一、经验放大法	97
二、相似放大法	98
三、数学模拟放大法	98
四、化学反应工程理论指导放大	99
第三节 制药工艺放大的研究内容	100
一、工艺路线和单元反应方法的最后确定	100
二、设备材质与型式的选择	101
三、搅拌器型式对搅拌速度的影响	101
四、反应条件的进一步研究	101
五、工艺流程与操作方法的确定	103
六、原辅材料和中间体的质量监控	104
七、安全生产与“三废”防治措施的研究	105
第四节 物料衡算	105
一、物料衡算的理论基础	105
二、物料衡算的确定	106
三、衡算数据与衡算步骤	106
四、车间总收率	107
五、物料计算的步骤	107
六、实例	107
第五节 生产工艺规程	110
一、生产工艺规程的主要作用	111
二、制定生产工艺规程的原始资料和基本内容	111
三、生产工艺规程的制定与修订	113
附 诺氟沙星原料药生产工艺规程	114
第六章 中药制药工艺研究	124
第一节 中药制药工艺研究思路	124
一、工艺研究目的与原则	125
二、工艺与药物药效的关系	125
三、构成制药工艺的主要因素	126
第二节 提纯工艺	128
一、浸提原理	128
二、浸提方法	131
三、分离与纯化工艺	136
第三节 中间体获得工艺	140
一、粉碎、混合、制粒的方法	140
二、浓缩工艺与方法	141
三、干燥工艺与方法	145

第七章 生物制药工艺研究	148
第一节 生物制药原料资源	148
一、动物来源	149
二、植物来源	150
三、微生物来源	151
四、海洋生物来源	151
第二节 生物制药的基本技术	152
一、工作细胞库的建立	152
二、生物药物的上游加工过程	157
三、生物药物的下游加工过程	157
四、生物药物终产品的分析	160
第八章 氨基酸类药物	169
第一节 氨基酸的分类与性质	169
一、氨基酸的结构	169
二、氨基酸的分类	170
三、氨基酸的性质	172
第二节 氨基酸的作用与用途	174
一、生命的物质基础	174
二、食物营养中的作用	175
三、医药中的作用	176
第三节 氨基酸的制备方法	178
一、水解提纯法	179
二、化学合成法	180
三、微生物发酵法	180
四、酶转化法	182
第四节 氨基酸的制备工艺	183
一、L-亮氨酸的制备	183
二、L-胱氨酸的制备	184
三、L-苏氨酸的制备	185
四、L-异亮氨酸的制备	186
五、L-丙氨酸的制备	188
第九章 多肽及蛋白质类药物	191
第一节 多肽及蛋白质类药物分类	191
一、肽与蛋白类激素	191
二、神经肽	194
三、肽类抗生素	195
四、肽类毒素	196

第二节 多肽及蛋白质类药物的性质.....	196
一、多肽的结构特征和性质	196
二、蛋白质类药物的性质	198
第三节 多肽及蛋白质类药物作用与用途	199
一、蛋白质类药物	199
二、肽类药物	200
第四节 制备方法	202
一、分离与纯化法	202
二、化学合成法	205
三、生物化学合成	207
四、蛋白质工程技术	207
五、固相肽合成	209
第五节 制备工艺	212
一、谷胱甘肽	212
二、催产素	214
三、胸腺素	223
四、胸腺肽	224
第十章 酶类药物	226
第一节 酶类药物组成与分类	226
一、酶的分类法	226
二、酶类药物	227
第二节 酶类应用	228
一、酶类药物治疗消化道疾病	228
二、酶类药物治疗炎症	228
三、酶类药物治疗损伤组织	229
四、酶类药物治疗传染性疾病	229
五、酶类药物治疗癌症	229
六、酶类药物治疗遗传性疾病	230
第三节 常规制法与使用注意	231
一、酶的原材料的选择和预处理	231
二、酶的提取	232
三、酶的纯化	233
四、酶的活力测定与纯度检测	236
第四节 制备工艺与注释	237
一、胰酶	237
二、胃蛋白酶	238
三、超氧化物歧化酶	240

四、尿激酶	244
第十一章 核酸类药物	247
第一节 核酸类药物分类	247
一、核酸碱基及其衍生物	247
二、核苷酸及其衍生物	248
三、核苷及其衍生物	249
四、多核苷酸类	251
第二节 核酸类药物性质	252
一、理化性质	252
二、核酸的颜色反应	253
三、核酸的变性	254
四、核苷酸的解离性质	255
第三节 核酸类药物作用与用途	255
一、核酸类药物主要用途	255
二、核酸类药物其他用途	260
第四节 制备方法	261
一、RNA 的制备	262
二、DNA 的制备	264
三、核苷酸、核苷及碱基的制备	265
第五节 制备工艺与注释	267
一、肌苷	267
二、阿糖腺苷	270
三、三氮唑核苷	272
四、三磷酸腺苷	274
第十二章 糖类药物	281
第一节 糖类药物分类与性质	281
一、变旋反应	282
二、水解反应	283
三、脱水反应	283
四、异构化反应	284
五、氧化还原反应	285
六、成苷作用	285
七、成酯作用	286
八、成脎反应	286
第二节 糖类药物的作用和用途	286
一、单糖	287
二、寡糖	288

三、多糖	288
第三节 糖类药物的制备方法	289
一、动植物来源的糖类药物的生产	289
二、微生物来源的多糖类药物的生产	291
第四节 糖类药物的制备工艺与注释	291
一、D-甘露醇	291
二、肝素	295
三、低分子量肝素	297
四、硫酸软骨素	297
五、透明质酸	299
第十三章 脂类药物	301
第一节 脂类药物的分离纯化及用途	301
一、脂类药物制备	301
二、脂类药物的分离	302
三、脂类药物的精制	303
四、脂类药物在临床上的应用	303
第二节 脂类药物制备工艺	305
一、磷脂类药物	306
二、胆酸类药物	309
三、胆色素类药物	316
四、固醇类药物	318
五、人工牛黄	319
六、前列腺素	320
七、辅酶 Q ₁₀	323
第十四章 制药发酵工艺设计	326
第一节 优良菌种选育的物质基础	326
一、菌种选育的物质基础	326
二、自然选育	327
三、诱变育种	327
四、原生质体融合	330
五、DNA 重组	333
第二节 发酵的基本过程	337
一、菌种	337
二、种子制备	337
三、发酵	338
四、产物提纯	338
五、成品检验	338